

厚生労働科学研究費補助金 分担総合研究報告書

包括的な医薬品品質監督システムの国際動向に関する研究

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所薬品部第三室長 檜山 行雄

医薬品の品質保証の基礎は科学とリスクマネジメントであるとの認識から、医薬品規制国際調和会議 (ICH) において製剤開発 (ICH コード:Q8) および品質リスクマネジメント (ICH コード:Q9) を 2003 年より新トピックとして取り上げた。これらのガイドライン作成が一段落した 2005 年 5 月ベルギーの専門家会議において品質システム (Q10) の議論が開始された。

製品ライフサイクルを通じた包括的品質システムの具体的な上位概念には、GMPを補完すること、ICHのQガイドラインの要点を適用したシステムであること、及び継続的改善を推進するシステムであることの3つが含まれる。又、以下の基本方針が採用された。

①ガイドラインの性格、適用範囲：推奨事項であって、法的な要件とするものでない。研究開発ベース企業、後発品企業、原薬製造メーカー、バイオテック、小企業から国際大企業まで幅広く使える指針とする。したがって、ガイドラインに書かれている要素のすべての適用を推奨するものではない。②ガイドラインの使用：現存のシステムの自己評価、経営・管理者の責任の明確化、研究開発部門と生産部門の連携改善などに用いる。

2008 年 6 月に最終合意したステップ 4 文書には、原材料流通の問題を踏まえ、外部委託作業及び購入原材料の管理に関し、原則および手順を「経営陣の責任」の章に盛り込むこととなった。又、ガイドラインの構造を大きく把握してもらうために付属書 2 には ICH Q10 医薬品品質システムモデルの図解を示し、さらに、文章をもって図解を説明することとなった。日本において Q10 ガイドラインの導入に際し、課題となるのが「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令」(GQP 省令) との関係である。従って、Q10 にある原則のひとつ：

「ICH Q10 は、現行の規制要件を越えて新たな期待を創出する意図はない。従って、現行の GMP 要件に付加的な ICH Q10 の内容は任意である。」は「ICH Q10 は、現行の規制要件を越えて新たな期待を創出する意図はない。従って、現行の GMP 要件および医薬品 GQP に付加的な ICH Q10 の内容は任意である。」と読みかえねばならない。

2007 年 11 月横浜非公式会合では、Q8, Q9, Q10 のガイドラインの導入・実践を推進するためには、ICH の作業グループ (IWG) を編成し、事例研究を引用しながら、Q&A を作成する方針が立てられた。2008 年 6 月の IWG 会議では、Q8, Q9, Q10 に関連する課題を列挙し、Knowledge management, Quality by Design, Quality system の 3 つの大きな領域にわたる作業を行なった。又、Q&A は出来るだけ早く公表することが合意された。3 つの領域に関する Q&A 案が作成され、2008 年 11 月の専門家会議で議論され、多くの Q&A が仮採択され、2009 年 3 月には電話会議が開催され、寄せられた意見も考慮しながら、約 20 の Q&A が最終合意された。

ICH 医薬品品質システムガイドライン (Q10) 作成の経過を精査し、Q8, Q9 ガイドラインとともに導入に際しての課題がどのような構図を持つかを考察した。医薬品品質保証のあるべき未来をガイドラインとして示すことが期待される。一方、品質システムを円滑に運営していくために、国際的には他の領域 (例えば原薬の開発) の品質の基準作成を進めることと、国内においては基準の統一化が必要と考える。

A はじめに

医薬品の品質保証の基礎は科学とリスクマネジメントであるとの認識から、医薬品規制国際調和会議 (ICH) において製剤開発 (ICH コード:Q8) および品質リスクマネジメント (ICH コード:Q9) を 2003 年より新トピックとして取り上げた。これらのガイドラインの作成が一段落した 2005 年 5 月ベルギーの専門家会議において品質システム (Q10) の議論が再開された。

18 年度の本分担研究(参考文献1)では、医薬品規制国際調和会議 (ICH) の品質システム (Q10) ガイドラインにより、『製薬企業に対し、明確な経営者責任、製品ライフサイクルを通じた科学とリスクマネジメントをもって適切な品質保証を求める。一方、“品質システム”を適切に運営すれば、変更手続きの軽減化を含めた継続的改善の機会が与えられる』こととなり、新薬はもとより既存製品に対する規制にも好影響を与えることが期待されると結論した。

19 年度の本研究 (参考文献2) では、ICH Pharmaceutical Quality System (PQS, 医薬品品質システム Q10) のステップ2文書にいたる専門家会議の議論および意見聴取の概略を報告した。Q10 の上位概念には、GMP を補完すること、ICH の Q ガイドラインの要点を適用したシステムであること、及び継続的改善を推進するシステムであることの3つが含まれた。2007 年夏以降、各極で意見聴取が開始され、Q10 に先立ち発行された製剤開発 (Q8) (参考文献3) 及び品質リスクマネジメント (Q9) (参考文献4) ガイドラインとの関連をより明確に示すべきであるとの指摘がされた。2007 年の 10 月の ICH 非公式会議においては、Q8-Q10 を合わせた導入 (Implementation) の努力 (教育、事例の議論) が必要であることが確認され、Implementation Working Group (IWG) が編成され ICH 自体が導入作業に関与することが決定された。

20 年度は ICHQ10 の最終合意と日本への導入の課題、並びに Q8-Q10 導入に係わる議論の進捗

を報告した。(参考文献5)

B 医薬品規制国際調和会議における Pharmaceutical Quality System (医薬品品質システム Q10) の議論の経過

Q8、Q9 のガイドライン作成が一段落した 2005 年 5 月ベルギーの専門家会議において品質システムの非公式会議が開催された。

B1 2005 年 11 月のシカゴ専門家会議

この会議においてはガイドラインの目的、適用範囲が議論され仮構成が決められた。この章ごとに業界メンバーによる原案作成チームが編成され、2006 年 1 月及び 3 月の電話会議で進捗を確認しつつ各章の草案作成を進めた。

B2 2006 年 5 月横浜における専門家会議

過去半年の ICH 外における Q10 ガイドラインに関わる議論をまとめた資料を参考に作成が進められた。又、前回のシカゴ会合で厚生労働省が設問していた『Q10 が出来上がったら企業はどのように使うか?』に対して、ラポーターの考察が示された。それらには①自社に存在する品質システムの評価に用いる。②品質システム内の構成要素を明確化し、それらの間の連携を図る。③研究開発と製造の連携を強化する。④経営者・管理者の責任およびレビューの構築に役立てる。⑤効果的な品質システムを行政当局にアピールする。の5点であった。横浜会議の後、ドラフトバージョン5.1 が 6 月にまとめられた。

2006 年 5 月時点における認識を以下にまとめておく。

ガイドラインの概要: 医薬品の製品研究開発から製造・品質管理全般を包括管理し、継続的改善を推進するシステムに関する製薬企業向けガイドラインである。具体的には、GMP (製造所ごとの製造・品質管理規則—各極とも法的な要件であり、ほぼ国際調和は出来ている) で包含されていない経営者・管理者の責任、製品開発 (ICHQ8 でカバーされる) と生産工場間の技術・知識の共有などに係わる指針となる。

ガイドラインの性格、適用範囲：推奨事項であつて、法的な要件とするものでない。研究開発ベ-ース企業、後発品企業、原薬製造メーカー、バイオテ-ク、小企業から国際大企業まで幅広く使える指針とする。したがつて、ガイドラインに書かれてある要素のすべての適用を推奨するものではない。ガイドライン作成の進捗：ガイドラインの構成（導入部、PQS の記述、経営者・管理者の責任、製品の継続的改善、品質システムの継続的改善）を決め第一次ドラフトを横浜会議で作成した。2007 年春から夏の専門家会議でステップ2をめざす。

ガイドラインの使用：現存のシステムの自己評価、経営・管理者の責任の明確化、研究開発部門と生産部門の連携改善などに用いる。

各行政の立場：ICH のガイドとしては推奨事項とする。

ただし、日本においては Q10 ガイドラインに記述される一部が GQP 省令を通じ、製造販売業者の許可要件となっていることが想定される。

欧州においては Q10 を GMP ルールの付属書とすることを表明している。

米国 FDA は現在ドラフトとして公表している“GMP 関連の品質システム”ガイダンスの代わりに Q10 を採用する可能性を示唆している。

2006 年 8 月、9 月に 2 回の電話会議により、用語の採用作業などを行い、バージョン7が作成された。

B3 2006 年 10 月シカゴにおける専門家会議
PQS の要素である①製造プロセスおよび製品品質の監視システム、②CAPA、③変更管理、および④経営者レビューが、各 Life cycle 段階において、どのようにあるべきかを整理した。また、各章の記述の重複を省く編集作業が行われバージョン8が作成された。この版になり専門家会議外に意見が求められる状態になったと判断し、各極の組織内で意見を募集することとなった。

2007 年 1 月に電話会議を行い集約した意見をもとにさらなる改定の方針が決定された。重要な点

は①Q10 は推奨事項をまとめたものであることを明確に表現するために OPTION という言葉を再度入れなおした。②Regulatory Flexibility という言葉から想定することは各極において異なる。言葉自体が適切ではないので改める。共通認識を行うために付属書を用い、Regulatory Flexibility のもとで議論されてきたあるべき姿へ(ビジョン)向かうための機会を説明することとなった。

B4 2007 年 5 月ブリュッセル専門家会議

2006 年の 2 回の専門家会議ならびに 2007 年 1 月の電話会議における合意に対し大きな異議は出ず、ガイドライン案(ステップ2)に合意した。各極における意見聴取を 2007 年中に行い、2008 年初夏の専門家会議において最終合意に至る計画を運営委員会に提出し承認された。

B5 2007 年日本における説明会及び意見聴取
製薬協 ICH プロジェクトの協力も得て、医薬品品質システムガイドライン案の日本語訳を完成させ、意見聴取を行った。

日本の専門家会議メンバーによる ICHQ10 ガイドライン(ステップ2)説明会を医薬品品質フォーラム・製薬協の協同で開催した。

B6 パブリックコメントの概観

個別の記載事項に対する大きな反対意見は見られなかったものの、Q10 ガイドラインのみならず、Q8、Q9 ガイドラインを合わせた全体像がわかりにくいというコメントが各極ともにあった。又、各項目に対し具体的な解説が欲しいという要望、各極における具体的な導入に関する質問が多く寄せられた。

B7 2008 年 5 月電話会議

2008 年 6 月の専門家会議に向け、パブリックコメントおよび heparin など最近の原材料流通問題を踏まえ、5 月には 2 度の電話会議が開催され、原材料流通問題に対応するセクションの記述の充実、ガイドライン全体を説明する分かりやすい図の作成の 2 点を行動方針として採択した。又、ステップ2時点において掲載について、専門家内部(欧州委員会の一部)において異論のあった巻末の「今

後見込まれる薬事的アプローチ (Potential Opportunities to Enhance Science and Risk Based Regulatory Approaches を示した表)については、寄せられた意見では、評価が高かったため、最終文書においても収載する方針となった。

B8 2008年6月ポートランド専門家会議

昨今起きた原材料流通の問題は合法内の活動において引き起こされたものではないが、合法内で運営される企業活動のシステム、すなわち品質システムの弱さを反映したものであるとの結論に達した。この結論に基づき、外部委託作業及び購入原材料の管理に対し以下の原則および手順を経営陣の責任の章に盛り込むこととなった。

①医薬品品質システムは、あらゆる外部委託作業及び購入原材料の質の監督及びレビューにまで及ぶ。

②外部委託の運用及び原材料供給者の決定に先立ち、相手方が業務を遂行するまたは規定されたサプライチェーンを用いて原材料を供給する適性及び能力についても審査すること；

(a) 関与する当事者の品質関連活動に対する責任及び情報伝達プロセスを規定すること。外部委託作業については、このことは委託者と受託者間の契約書に含まれること；

(b) 受託者の業務遂行能力または供給者からの原材料の品質をモニタリング及びレビューすること、またあらゆる必要とされる改善を特定及び実施すること；

(c) 入荷した成分及び原材料について、それらが合意されたサプライチェーンを用い、承認された供給源からのものであることを確実にするためにモニタリングを実施すること。

又、ガイドラインの構造を大きく把握してもらうために付属書2には ICHQ10 医薬品品質システムモデルの図解を示し、文章をもって図解を説明

することとなった。

このような議論を通じ Q10 は最終合意文書であるステップ4に到達した。

B9 日本国内の対応

日本においてQ10ガイドラインの導入に際し課題となるのが「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令」(GQP 省令)との関係である。この省令は医薬品工場ごとのGMPでは包含されていない、製薬企業(製造販売業者)へ対する品質管理基準であり、以前から認識されていた(B2 各行政の立場を参照)ように、Q10ガイドラインの少なくない部分と重複がある。従って、Q10の1.1にある原則のひとつ：

「ICH Q10 は、現行の規制要件を越えて新たな期待を創出する意図はない。従って、現行のGMP要件に付加的な ICH Q10 の内容は任意である。

(ICH Q10 is not intended to create any new expectations beyond current regulatory requirements. Consequently, the content of ICH Q10 that is additional to current regional GMP requirements is optional.)」は「ICH Q10 は、現行の規制要件を越えて新たな期待を創出する意図はない。従って、現行のGMP要件および医薬品GQPに付加的な ICH Q10 の内容は任意である。」と読みかえねばならない。

主などころでは GQP 省令第13条の「自己点検」はQ10のマネジメントレビューと解釈できる。

マネジメントレビュー

■ 上級経営陣は、医薬品品質システムの継続する適切性及び実効性を確実にする、マネジメントレビューを通じ統括管理に責任を有しなければならない。

■ 経営陣は、3章及び4章に記載されているように、定期的なプロセス及び製品品質、並びに医薬品品質システムレビューの結果を評価しなければならない。

又、Q10 2.7 「外部委託作業及び購入原

材料の管理」における「関与する当事者の品質関連活動に対する責任及び情報伝達プロセスを規定すること。外部委託作業については、このことは委託者と受託者間の契約書に含まれること」という事項はGQP省令第7条の「取り決め」の要件と同義である。

さらに、欧米では枠組みのない製薬企業本社機能（製造販売業者）に対する品質管理関連の査察（GQP調査）権を日本では行政側が保有している。これらの国内問題は国内内外講演の講演（において言及されている。

以上の導入に際する国内問題を整理した上でQ10は通知されることが期待される。

C IWG などその他の議論

C1 ICH 品質サテライト円卓会議

2007年9月27日、28日、米国Maryland Rockville FDAにおいて

日・米・欧の規制当局・産業界のバイオおよび化学薬品の専門家が参加して円卓会議が開催された。下記の過程を踏み、化成品、バイオ両方を適用範囲とする原薬プロセスガイドライン作成の道筋がつけられた。

27日

- ・ Q8-Q9 のハイレベルな原則の総括
- ・ 化学薬品及び生物薬品に関する開発及び製造プロセスのレビュー
- ・ 生物薬品および化学薬品の専門家が均等に含まれるように配慮し、3分科会に分かれて生物薬品と化学薬品の相違点を検討（分科会毎に個別のテーマを設定したのではない）
- ・ 分科会の座長がそれぞれの検討結果を報告
 - 生物薬品の特質として、本質的に多様性があること、特性解析の困難さ、変更の影響評価の困難さ、製造環境が工程に与える sensitivity が大きいこと、開発過程における製造されるバッチの数などの問題が指摘された。

28日

・ 前日の総括

- Q8-Q10 の原則は適用可能である
- ただし、生物薬品が有する原薬の複雑性がQ8の原則の implementation に影響を与える。
- 従来の手法であれ新しいパラダイムの手法であれ、適切な開発手法がCTD文書に記載される必要がある
- 今後作成される原薬GLは品質保証する工程を促進することに焦点を当て、用語の問題からは距離を置く

・ 今後のICH活動

- コアメンバー（各極化学薬品1名、生物薬品1名）を組織し、コンセプトパーバービジネスプランを起草することをSCに提案
- 進め方（ガイドラインの構成－1ガイドライン、2ガイドライン、あるいは1上位ガイドラインの下に2サブガイドライン－等）はコアメンバーの議論で決定

C2 2007年10月28日横浜におけるQ8、Q9、Q10 Implementation 予備会合

ICH 専門家会議内外においてQ8からQ10の実践に関わる議論が活発になっている。

この中で、ICH 自体が各ガイドラインの実践に関して、Q&A を作成するなどして積極的な関与をすべきであるとの議論が1-2年されてきた。これを踏まえ、この会合では各極から問題提起が行われ、ICH による活動に関する提案が作成された。これにより、以下が基本合意された。①Q8-Q10は相互に関連するため、Q8、Q9、Q10に対応する個別の作業グループを結成するのではなく、一つの作業グループを結成する。②ガイドラインの導入・実践を推進するためには、ICH 外部からの事例研究を引用し、又、ICH の作業グループでQ&Aを作成する。③2008年6月の専門家会合で第一回目の正式Implementation group 会合を開催する。

C3 2008年6月ポートランド IWG 会議

電話会議などを通じ集められていた Q8, Q9, Q10 に関連する課題をリスト化し、およそ Knowledge management, Quality by Design, Quality system の3つの大きな領域にわたる作業をまず行った。さらに分科会に分かれ、議論を深めた。この過程において Criticality を単独の課題としては採用しないコンセンサスが形成された。

IWG の成果物として、簡単な Q&A は出来るだけ早く公表 (2008 年秋か 2009 年春) することが合意された。引用する論文・事例などはグローバルに貢献できるものという条件も採択された。2008 年秋のブリュッセル会議までに Knowledge management, Quality by Design, Quality system の3つの領域に関する Q&A 案を、日本、アメリカ、欧州の地域を作成担当としてたつき台を作成することとなった。この後、電話会議などを通じ、Q&A 案は集計、修正をされ、ブリュッセル専門家会議で調整されることとなった。

C4 2008年11月ブリュッセル IWG 会議

合計42の Q&A 案が集められ、議論され多くが仮採択 (添付資料3) された。

Q&A 案の中からリアルタイムリリース (RTR) をとりあげ、説明を試みる。RTR とは、端的に言えば、製品品試験結果に代え、工程試験 (リアルタイムリリース試験: RTRT) 結果を基に出荷判断をすることである。Q&A 案(3.2 Q03, 3.2 Q04) では RTRT を設定した上でも最終の製品の規格および試験法の設定は必須であるという原則を示し、RTRT が何らかの理由で RTRT が使えない場合 (逸脱) の逸脱管理についても Q&A 案(3.2 Q08, 3.2 Q09) により注意喚起している。

C5 意見募集および 2009 年 3 月 IWG 電話会議 仮採択した Q&A 案は各極内で非公式の意見募集を行った (添付資料4)。これらの意見には、処方に対するデザインスペース、Process Validation に関する Q&A の要望も含まれた。2009 年 3 月には電話会議が開催され、寄せられた意見も考慮しながら、約 20 の Q&A が最終合意された。2009

月に再度電話会議を開催し、2009 年 6 月開催の横浜専門家会議を含めた IWG の今後の活動計画が調整される。

D 学会などにおける関連する議論

D1 2007年9月 APEC ソウル開催された ICH 教育プログラム

APEC 主催による ICH に関するワークショップが韓国ソウルで開催された。

テーマは ICH Q8 から Q10 のガイドラインの概説およびガイドラインを用いての展望を日米欧の企業、行政代表が講演した (添付資料5)。筆者は日本の薬事法改正の諸規則構築と ICH ガイドラインの関連を述べた。(添付資料6)

D2 2007年9月 米国 PDA・FDA 合同会議

この会議では ICHQ8 を基礎におく製造法開発の発表が多くあった。この中で日本 PDA 製薬学会の QAQC 委員会が ICHQ10 に関する課題について発表した。これには『経営者』の品質システムへの関わり方など日本企業から見た、ICHQ10 実践の課題が表現されている。

D3 2007年12月 製剤機械技術研究会・医薬品品質フォーラム合同シンポジウム

当シンポジウムは Q8 (製剤開発) と Q9 (品質リスクマネジメント) の二つをとりあげたものの、製剤開発におけるリスクマネジメントの応用が議論の中心となり、二つのガイドラインの同時的な実践の重要性が認識された。

D4 2008年1月—2月 添加剤セミナー (大阪、東京)、粉体工学会 (横浜) における ICHQ8-Q10 に関する講演

筆者は ICHQ8, Q9, Q10 のガイドラインの概要と実践の展望について、講演した。参加者から『個別に説明に受けるより、同時に説明を受けた方がそれぞれのガイドラインの意図がわかりやすい。ただ、3つのガイドラインの総合的な理解を推進するためには、教育活動が必要である。』とのコメントを受けた。

D5 20年度研究期間内において、ICHQ8-Q10の導入に関して欧州、米国、中国で講演の機会に恵まれ、日本国内においても5回を超える発表・講演を行った。

海外における発表では日本の薬事制度の説明にほぼ半分の時間を割き、理解を求めた。欧米間では相互理解が日本に対する理解に比較し、桁違いに進んでいる。承認書という枠組みが現在のところ欧米に存在しないこともあり、Quality by Designに基づいた新薬申請については製造方法の記載を承認申請書にいかにもとめるべきかという課題に多くの質問が寄せられた。

日本の講演ではICHQ8、Q9、Q10それぞれの関連を強調した。質問は製剤開発、リスクマネジメント、品質システムの中の詳細なものが多く、全体像に関するものは少なかった。

D6 2008年12月ICHワークショップ北京
APEC主催によるICHに関するワークショップが中国北京で開催された。

テーマはICH Q8からQ10のガイドラインの概説およびガイドラインを用いての展望を日米欧の企業、行政代表が講演した。筆者は日本の薬事法改正の諸規則構築とICHガイドラインの関連を述べた。中国からの参加者は日本がICHガイドライン導入をしつつ製造販売制度(Market Authorization)に移行した点に特に興味を示した。

E 考察

Q10 ガイドライン作成開始時に合意されたスコープ：製品ライフサイクルを通じた包括的品質システム (Comprehensive quality system for product life cycle)の具体的な上位概念には、

1. 現在のGMPを補完するシステム。
(complements existing cGMPs or GMPs)
2. ICHのQガイドラインの要点を適用したシステム。(focuses on those elements that facilitate application of ICH Quality Guidelines (e.g. ICH(Q8))
3. 継続的改善を推進するシステム。(facilitates

continuous improvement in pharmaceutical manufacturing)

の3つが含まれた。

このガイドラインを作成する手法としては

- ①現在のGMPを補完するために、ISO9000の基準を出発点にする。
- ②医薬品の品質システムとして説明・解析する。
- ③製品ライフサイクルを通じた継続的改善および包括的品質システムの必要性ならびに機会を強調するために、科学を基礎とした要素を特定し充実させる。

：としてきた。

又、2005年当時ICH会議内外で聞こえた海外企業・行政の本音・認識はおおよそ以下のようであった。

欧米大企業 (EFPIA, PhRMA)：一部の行政が行っている、査察、審査は官民ともに資源を浪費させている。特にEUの変更手続きの現状は継続的改善を妨げる最大要因である。

米国行政 (FDA)：ICHの議論・成果を21世紀GMPなど、自らの業務改革にICHの議論を利用したい。又、大企業であっても、研究機関から工場への知識移転は不十分で問題は多い。従来のGMPなどのシステムには科学性の欠如している部分がある。

欧州行政 (EU)：企業がISOをベースにした品質システムを持つのはEUGMPにあるように当然である。EUGMPにあるようなシステムをICHで採用すれば、査察相互受け入れもスムーズに行くはずだ。一方、EUでは製造法の変更手続きが問題視されているが、法的なもので改正手続きには時間がかかる。ICHの議論に過大な期待をされても困る。巨大企業の研究開発レベルは確かに高いが製造となると世界中に展開されている事業所の管理は必ずしも良好とは言えない。

さて、以上に記述したスコープ、作成の上位概念、本音・認識を総合すると、「合意する“品質システム”の下に、官側は企業に明確な経営者責任 (ISO要素)、製品ライフサイクルを通じた科学

(ICH Q ガイドライン Q1-Q8) とリスクマネジメント (Q9) をもって適切な品質保証を求める。一方、企業側は当該“品質システム”を適切に運営すれば、変更手続きの軽減化を含めた継続的改善の機会が与えられる」との構図が浮かびあがる。この構図に沿って、Q10 が着実に作成され、医薬品品質保証のあるべき未来図になるようなガイドラインになることが期待された。

最終合意に達したガイドラインではこれらのスコープは十分満たされているだろうか？原薬プロセス開発のガイドライン(Q11)が完成すれば技術的ガイドラインは網羅されることとなり、Q10 に基づく品質管理監督システムを構築し、運営していくための基礎は出来たのではないだろうか。

一方、Q10 ガイドラインは、あくまで業務の流れを示すシステムに対するものであり、品質基準そのもの、あるいは基準評価のためのプロトコル集ではない。いうまでもなく、システムを運営するためには、基準 (例えば ICH の Q ガイドライン、薬局方) が必要である。今後、いまだに基準が示されていない原薬開発などの領域にも国際調和ガイドラインが必要と考えられる。又、現在、わが国においては新薬に対する基準と既存製品に対する基準は必ずしも同一ではない。例えば、原薬の不純物の基準が新薬であれば、ICH Q3A が基準であるが、既存品であれば薬局方の基準となる。時間をかけてこれらの基準を統一していくことが品質システムの運営上に必要であろう。

「Q10 “品質システム”の下に、適切に運営すれば、変更手続きの軽減化を含めた継続的改善の機会が与えられる」との構図を広げていくためには、深い知識と適切なシステムをもって運営する企業に対しては手続きなどの軽減化が現実に示されることも必要であろう。

ICH 内外からは Q8、Q9、Q10 を包括的に説明、教育することに対する強い要望があり、それに応えるためには、今後 IWG の活動を通じ、ガイドラインの基本的理解を推進し、協同作業により実践例を増やし共有することが必要である。

Q8、Q9、Q10 の実践に関して事例研究が世界的に活発に行われている。厚生労働科学研究班による製剤開発申請資料モック (参考文献6) を参照しながらリアルタイムの品質管理の意義を考察した。リアルタイムの品質管理を行うためには、製品の規格の項目に対して、どのような品質特性が寄与しているかの理解と、それらを製造工程中においてリアルタイムに評価できること、さらに、工程条件の調整により品質特性が管理できることが条件となる。リアルタイムの品質管理の意義は、品質管理のレベル向上並びに実績データの積み上げによる将来の変更・改善を容易にすることにあると考えられる。又、リアルタイムの品質管理はいままでのバリデーションのパラダイムを大きく変えていく可能性を秘めている。

F 結論

ICH 医薬品品質システムガイドライン (Q10) 作成の経過を精査し、Q8、Q9 ガイドラインとともに導入に際しての課題がどのような構図を持つかを考察した。医薬品品質保証のあるべき未来をガイドラインとして示すことが期待される。一方、品質システムを円滑に運営していくために、事例研究を通じ、国際的にさらに品質の基準作成を進めることと国内においては基準の統一化が必要と考える。

参考文献

1. 平成 18 年度厚生労働科学研究分担研究報告書 “包括的な医薬品品質監督システムの国際動向に関する研究” 檜山行雄
2. 平成 19 年度厚生労働科学研究分担研究報告書 “包括的な医薬品品質監督システムの国際動向に関する研究” 檜山行雄
3. ICH Q8 ガイドライン “Pharmaceutical Development”, http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html
4. ICH Q9 ガイドライン “Quality Risk

Management”

http://www.pmda.go.jp/fich/fich_index.html

5. 平成 20 年度厚生労働科学研究分担研究報告書“包括的な医薬品品質監督システムの国際動向に関する研究” 檜山行雄

6. 平成 19 年、平成 20 年厚生労働科学研究分担研究報告書“原薬・製剤開発研究に基づいた製造・品質管理手法の研究—重要工程におけるデザインスペースの設定及び Control Strategy としての Real Time Release 等の研究” 檜山行雄

国際的視点からみた問題点の提起」第 8 回医薬品品質フォーラムシンポジウム、平成 21 年 1 月、東京

6 檜山行雄 「ICH 品質ガイドライン Q8,Q9,Q10 の実践に関する課題」第 8 回医薬品添加剤セミナー、平成 21 年 2 月、東京、大阪

研究発表

- 1) 檜山行雄 『品質リスクマネジメント』医薬品の品質確保、奥田、清原、小嶋編、エル・アイ・シー (2006)
- 2) 檜山行雄 『ICH Q9 品質リスクマネジメント —議論経過の解説—』PDAジャーナル(2006)
- 3) 檜山行雄 『医薬品の品質のためのガイドラインICHQ8及びQ9について』ファルマシア 4月(2007)

主な講演

1. Yukio Hiyama, Recent changes in Japanese Quality Regulations, ISPE European Conference, April 2008, Copenhagen

2. 檜山行雄 「ICH 品質ガイドラインの最近の動向と展望」、医薬品関連産業技術者を支援する商品開発、製剤開発、生産技術、生産管理に関する講習会、大阪府家庭薬工業会、平成 20 年 9 月大阪

3 Hidemoto Kazama and Yukio Hiyama, Implementation of 2005 Pharmaceutical Affairs Law and ICH Q8-Q10 in Japan, ISPE annual meeting, Boca Raton, USA, October 2008

4 .Yukio Hiyama, Implementation of 2005 Pharmaceutical Affairs Law and ICH Q8, Q9, Q10 in Japan, ICH GCG Workshop, Beijing, China December 2008

5 奥田晴宏、檜山行雄「原薬品質保証に関する

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34

ICH Draft Supporting documentation

Topic Reference: **Q-IWG on ICH Q8/Q9/Q10**
Subject: **Questions and Answers - Vol 1**

Draft **Step 1, Version 3**
Date: **13.11.08 / after Brussels meeting**

Rapporteur: **Dr. Jean-Louis Robert**

Laboratoire National de Santé
Service Contrôle des Médicaments
BP 1102
L-1011 Luxembourg

e-mail Jean-Louis.Robert@lns.etat.lu

35

Table of Contents

36	1 Introduction	2
37	2 Knowledge Management.....	3
38	3 Quality by Design topics	5
39	3.1 Design Space	5
40	3.2 Real Time Release Testing.....	6
41	3.3 Control Strategy.....	8
42	4 Pharmaceutical Quality System	9
43	5 ICH new quality guidelines impact on GMP inspection	
44	practices.....	10
45	6 Software solutions	11

46

47

48

1 Introduction

49

50

This Questions and Answers document (Q&A) refers to the current working procedure of the ICH Q-IWG on implementing the guidelines of Q8, Q9 and Q10 which have been approved by the ICH Steering committee.

52

53

54

References

55

56

57

58

59

60

61

62

ICH Q8	Pharmaceutical Development	approved Nov. 10 2006
ICH Q8(R1)	Pharmaceutical Development – Annex	approved Nov. 13 2008
ICH Q9	Quality Risk Management	approved Nov. 09 2006
ICH Q10	Pharmaceutical Quality Systems	approved Jun. 04 2008

63

2 Knowledge Management

64

Q01: How has the implementation of ICH Q8, Q9, and Q10 changed the significance and use of knowledge management?

65

66

Q10 defines knowledge management as: 'Systematic approach to acquiring, analyzing, storing, and disseminating information related to products, manufacturing processes and components'.

67

68

69

Knowledge Management is not a new concept. It is always important regardless of the development approach. Q10 highlights knowledge management because it is expected that more complex information (e.g. QbD, real time data generation and monitoring systems) will need to be better captured, managed and shared.

70

71

72

73

74

In conjunction with Quality Risk Management, Knowledge Management can facilitate the use of concepts such as prior knowledge, development of design space, control strategy, technology transfer, and continual improvement across the product life cycle.

75

76

77

78

Q02: Does Q10 suggest an ideal way to manage knowledge?

79

No. Q10 does not explain how to implement knowledge management. Each company decides how to implement knowledge management, including the depth and extent of information assessment.

80

81

82

Q03: What are potential sources of information for Knowledge Management?

83

84

Q10 includes some examples of knowledge sources [see ICH Q10, section 1.6.1]:

85

86

87

88

89

90

91

92

93

Additional examples of potential sources of knowledge are

94

95

96

97

98

99

100

101

102

103

104

105

106

107

108

- Stability reports
- Product Quality Reviews/Annual Product Reviews
- Complaint Reports
- Adverse event reports (Patient safety)
- Deviation Reports, Recall Information
- CAPA reports
- Suppliers and Contractors
- Product history of manufacturing history
- Ongoing manufacturing processes information (e.g. trends)

Information from the above can be shared across a site or company, between companies and suppliers /contractors, products and across different disciplines (e.g. development, manufacturing, engineering, quality units).

- 109 **Q04: Is an IT system required for the implementation of knowledge**
110 **management with respect to ICH Q8, Q9 and Q10?**
- 111 No, but IT systems can be helpful in capturing, managing and sharing
112 complex data and information.
- 113 **Q05: Will regulatory agencies expect to see a formal knowledge**
114 **management approach?**
- 115 No. There is no GMP requirement for a formal knowledge management
116 system. However inspectors will expect to see that knowledge from
117 different processes and systems has been appropriately utilised.
118

119

3 Quality by Design topics

120

Q01: Is it always necessary to have a Design Space, RTR testing and CS to implement QbD?

121

122

123

124

125

126

Under Quality by Design, establishing a design space or using real time release testing is not necessarily expected [ICH Q8R, step 4]. However, a control strategy is always expected regardless of the development approach, minimal or enhanced. A control strategy needs to be based on product and process understanding together with risk assessment.

127

3.1 Design Space

128

Q01: Does a set of proven acceptable ranges alone constitute a design space?

129

130

131

132

133

134

135

No, a combination of proven acceptable ranges (PARs) does not constitute a design space [Q8(R1), chapter 2.4.5.]. Proven acceptable ranges continue to be acceptable from the regulatory perspective but are not considered a design space [see ICH Q8(R1) section 2.4.5]. The applicant may elect to use proven acceptable ranges or design space for different aspects of the manufacturing process.

136

137

138

139

140

Proven acceptable ranges may lack an understanding of interactions between the process parameters and/or material attributes. PARs are often determined by one variable at a time experimentation while keeping other parameters constant, which does not reveal relationships between parameters.

141

Q02: Is it necessary to study multivariate interactions of all parameters to develop a design space?

142

143

144

145

No, the applicant will need to justify the choice of parameters for multivariate experimentation based on risk assessment and desired operational flexibility.

146

Q03: Can a design space be applicable to scale-up?

147

148

149

150

151

152

Yes, [additional details see Q8(R1) section 2.4.4]. An example is provided in the EFPIA Mock P2 document [EFPIA Mock P2 submission on 'Exemplar': Chris Potter*, Rafael Beerbohm, Alastair Coupe, Fritz Erni, Gerd Fischer, Staffan Folestad, Gordon Muirhead, Stephan Roenninger, Alistair Swanson, **A guide to EFPIA's "Mock P.2" Document**, Pharm. Tech. (Europe), 18, December 2006, 39-44].

153

Q04: Can a design space be applicable to a site change?

154

155

156

157

158

It is possible to justify a site independent design space based on a demonstrated understanding of the robustness of the process and an in depth consideration of site specific factors, e.g. utilities, manufacturing environment, and equipment. There are region specific regulatory requirements associated with site changes that need to be followed.

159

Q05: Can a design space be developed for single and/or multiple unit operations?

160

161

162

Yes, it is possible to develop a design space for single unit operations or across a series of unit operations [see Q8(R1) section 2.4.3].

- 163
164
165
166
167
- Q06: Is there a regulatory expectation to develop a design space for an existing product?**
- No, development of design space for existing products is not necessary unless the applicant desires to achieve a higher degree of manufacturing flexibility.
- 168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
- Q07: Is it possible to develop a design space for existing products?**
- Yes, it is possible. Manufacturing data and process knowledge can be used to support a design space for existing products. Relevant information should be utilised from e.g. commercial scale manufacturing, process improvement, CAPA and existing development data.
- Typically, manufacturing operations run under narrow operational ranges in fixed equipment. Consequently, an expanded region of operation and an understanding of multi-parameter interactions may not be achievable from existing manufacturing data alone.
- 178
- ### 3.2 Real Time Release Testing
- 179
180
- Q01: What is the difference between "real time release" and real time release testing?**
- The definition of real time release testing in Q8R, step 4 is 'the ability to evaluate and ensure the acceptable quality of in-process and/or final product based on process data, which typically includes a valid combination of measured material attributes and process controls.'
- "Real time release" encompasses real time release testing as described above plus the quality release decision, including GMP requirements
- 181
182
183
184
185
186
- Q02: How is batch release affected by employing real time release testing?**
- Batch release is the final decision to release the product to the market regardless whether RTR testing or end product testing is employed. End product testing involves performance of specific analytical procedures on a defined sample size of the final product after completion of all processing for a given batch of that product. Batch release involves an independent review of batch conformance to predefined criteria through review of testing results and manufacturing records.
- 187
188
189
190
191
192
193
194
195
- Q03: Does real time release testing mean elimination of end product testing?**
- Real time release testing does not necessarily eliminate end product testing. For example, an applicant may propose RTR testing for some attributes only and not all. If all CQA's are addressed by in-process monitoring of parameters and/or testing of materials, then end product testing might not be needed for batch release. In addition, some product testing will be expected for certain regulatory processes such as stability studies and/or importation testing.
- 196
197
198
199
200
201
202
203
204
- Q04: Is a product specification still necessary in the case of RTR testing?**
- Yes, product specifications [see ICH Q6a and Q6b] still need to be established and met, if tested.
- 205
206
207

- 208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
- Q05: When using RTR testing, is there a need for additional stability test methods?**
- Analytical procedures for monitoring stability need to be developed, even where RTR testing is employed [see ICH Q1a and ICH Q5c].
- Q06: What is the relationship between Control Strategy and RTR testing?**
- RTR testing, if utilized, is an element of the Control Strategy in which tests and/or monitoring can be performed on-line rather than on the end product.
- Q07: Do traditional sampling approaches apply to RTR testing?**
- Traditionally sampling plans for in process and end product testing involve a discrete sample size that represents the minimal sampling expectations. Generally, the use of RTR testing will include more extensive on-line/in-line measurement and an adapted sampling approach should be developed and justified.
- Q08: What approaches can be taken in the event of on-line testing or on-line monitoring equipment breakdown?**
- As in the case of a minimal drug development approach, equipment breakdown needs to be managed in the context of a deviation under GMP. The control strategy provided in the application should include a proposal for use of alternative testing approach in the case of testing equipment failure. The alternative approach could involve use of end product testing, while maintaining an acceptable level of quality assurance, until the equipment is brought back in operation.
- Q09: If RTR testing results fail or trending toward failure can end product testing be used to release the batch?**
- No, in principle the RTR testing results should be routinely used for the batch release decisions and not be substituted by end product testing. Any failure should be investigated. However, batch release decisions will need to be made based on the results of the investigations. In the case of failure of the testing equipment please refer to the previous question.

238

3.3 Control Strategy

239

Refer to the definition of control strategy provided in the ICH Q10 glossary:

240

241

Q10 Control Strategy definition –

242

‘a planned set of controls, derived from current product and process

243

understanding that assures process performance and product quality.

244

The controls can include parameters and attributes related to drug

245

substance and drug product materials and components, facility and

246

equipment operating conditions, in-process controls, finished product

247

specifications, and the associated methods and frequency of monitoring

248

and control.’

249

Q01: What is the difference in a control strategy for products developed using the minimal approach vs. ‘quality-by-design’ approach?

250

251

Control strategies are expected irrespective of the development approach.

252

Control strategy includes different types of control proposed by the

253

applicant to assure compliance with specifications, such as in-process

254

testing and end product testing. For products developed following the

255

minimal approach, the control strategy is derived empirically and typically

256

relies more on discrete sampling and end product testing. Under QbD, the

257

control strategy is derived using a systematic science and risk-based

258

approach. Testing, monitoring or controlling is often shifted earlier into

259

the process and conducted on- or at-line. Some traditional tests may not

260

be necessary based on demonstrated process knowledge, process control

261

and robustness.

262

Q02: Are GMP requirements different for batch release under QbD?

263

No, The same GMP requirements apply for batch release under minimal and QbD approaches.

264

265

Q03: What is the relationship between a Design Space and a Control Strategy?

266

267

If a Design Space is developed and approved for a QbD approach, the

268

control strategy (e.g. facility, operating condition and monitoring) also

269

ensures that the manufacturing process is maintained within the

270

boundaries described by the Design Space.

271

272

4 Pharmaceutical Quality System

273

Q01: What are the benefits of implementing a Pharmaceutical Quality System (in accordance with ICH Q10)?

274

275

The benefits are:

276

- Improved robustness of the manufacturing process, through facilitation of continual improvement through science and risk-based post approval change processes

277

278

279

- Consistency in the global pharmaceutical environment across regions

280

281

- Enable transparency of systems, processes, organisational and management responsibility

282

283

- Clearer understanding of the application of a Quality System throughout product lifecycle

284

285

- Greater assurance of consistent supply of pharmaceutical product to the patient

286

287

- Opportunity to increase trust between industry and regulators and more optimal use of industry and regulatory resources.

288

289

Q02: How does a company demonstrate implementation of PQS in accordance with ICH Q10?

290

291

292

293

A company will demonstrate the use of an effective PQS through its documentation (e.g. policies, standards), its processes, its training / qualification, its management and its performance against pre-defined Performance Indicators [see ICH Q10 glossary on 'Performance indicator'].

294

295

296

297

298

A mechanism should be established to demonstrate at a site how the PQS operates across the product lifecycle, in an easily understandable way for management, staff and regulatory inspectors, e.g. a quality manual, documentation, flowcharts, procedures. This can be enabled by knowledge management.

299

300

Q03: What information and documentation of the development studies should be available at a manufacturing site?

301

302

303

Scientific collaboration and knowledge sharing between pharmaceutical development and manufacturing is essential to ensure the successful transfer to production.

304

305

306

307

308

309

Sufficient pharmaceutical development information (e.g. supporting information on design space, chemometric model, risk assessment) should be available at the manufacturing site to ensure the understanding of the basis for the manufacturing process and control strategy, including the rationale for selection of critical process parameters and critical quality attributes. This can be enabled by knowledge management.

310

311

312

313

314

315

316

317

318

Q04: How is adherence to ICH Q10 in the product lifecycle assessed?

Aspects of a company's quality system can be evaluated at any point of the product life cycle via internal and external audits. Regulatory inspections will normally assess the PQS at the manufacturing site. However in the event that specific development information in relation to an application for an marketing authorisation raises issues that cannot be addressed through such an inspection it may occasionally be necessary to evaluate this at the development site. This does not preclude any regional requirements for site inspections.

- 319 **Q05: Is it necessary to describe the PQS in a regulatory submission?**
320 No, however relevant elements of the PQS, such as change control and
321 deviation management may be described as part of the control strategy as
322 supporting information.
- 323 **Q06: Will there be ICH Q10 certification?**
324 There will not be a specific ICH Q10 inspection and certification
325 programme.
- 326 **Q07: How should the implementation of the design space be evaluated**
327 **during inspection of the manufacturing site?**
328 Inspection should verify that manufacturing operations are carried out
329 within the Design Space. The inspector in collaboration with the assessor
330 where appropriate should also verify successful manufacturing operations
331 under the Design Space and that movement within the Design Space is
332 managed within the company's change management system [see ICH Q10,
333 chapter 3.2.3b].
- 334 **Q08: What should be done if manufacturing operations run inadvertently**
335 **outside of the Design Space?**
336 This should be handled as a deviation under GMP. For example
337 unplanned 'one-off' excursions occurring as a result of unexpected events,
338 such as operator error or equipment failure, would be investigated,
339 documented and dealt with as a deviation in the usual way. The results of
340 the investigation may contribute to the process knowledge.
- 341 **Q09: Who should review and approve the Design Space?**
342 The Design Space is proposed by the applicant and is reviewed and
343 approved by the regulatory agency assessor [ICH Q8, chapter 2].
344 Information from the assessment of the design space can be shared with
345 the inspectors to facilitate verification of its implementation at the
346 manufacturing site.
347
- 348 **5 ICH new quality guidelines impact on GMP inspection**
349 **practices**
- 350 **Q01: How will product related inspections differ in an ICH Q8, Q9 and**
351 **Q10 environment?**
352 In the case of product related inspection (in particular pre-authorisation)
353 depending on the complexity of the product and/or process there could be
354 a need for greater collaboration between inspectors and assessors for
355 example for the assessment of development data. The inspection would
356 normally occur at the proposed commercial manufacturing site and there
357 is likely to be greater focus on CQAs and CPPs.
- 358 **Q02: How will system related inspections differ in an ICH Q8, Q9 and Q10**
359 **environment?**
360 The inspection process will remain the same. However upon the
361 implementation of ICH Q8, Q9 and Q10 inspections will have greater
362 focus on how the PQS facilitates the use of e.g. Quality Risk Management
363 methods, implementation of design space and change management [see
364 ICH Q10, annex 1].
365

366

6 Software solutions

367

368

369

370

371

372

373

374

Q01: With the rapid growth of the new science and risk based quality paradigm coupled with the IWG efforts to facilitate globally consistent implementation of Q8, Q9, and Q10, a number of commercial vendors are now offering products that are being marketed as 'ICH compliant solutions' or ICH Q8, 9 & 10 Implementation software, etc. Is it necessary for a pharmaceutical firm to purchase these products to achieve a successful implementation of these ICH guidelines within their companies?

375

376

377

378

379

380

381

382

No. The ICH Implementation Working Group has not endorsed any commercial products and does not intend to do so. ICH is not a regulatory agency with reviewing authority and thus does not have a role in determining or defining 'ICH compliance' for any commercial products. While there will likely be a continuous proliferation of new products targeting the implementation of these ICH guidelines, firms will need to carry out their own evaluation of these products relative to their business needs